

Zur Frage der Trichomonas vaginalis-Infektion.

Ascension im weiblichen Genitale,

Antikörperbildung und Therapie

Eva Jllert

1963

Aus der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt a.M.
Direktor : Prof. Dr. O. Käser
und dem Institut für Zoonosenforschung Frankfurt a.M.
Direktor : Prof. Dr. G. Schoop

ZUR FRAGE DER TRICHOMONAS
VAGINALIS - INFEKTION

Ascension im weiblichen Genitale, Antikörperbildung und Therapie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt/Main

vorgelegt von
Eva Illert
aus Goddelau
1962

Dekan : Professor Dr. Kricke

Referent : Priv. -Doz. Dr. Brehm

Korreferent : Professor Dr. Schoop

Tag der mündlichen Prüfung : 22. Februar 1963



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Einleitung	5
1. Von der Entdeckung und Namensgebung.	5
2. Systematik und Morphologie.	5
3. Bedeutung der Trichomoniasis.	7
a.) Krankheitsbild	7
b.) Verbreitung	7
c.) Infektionsquelle und Ansteckungsmöglichkeit	8
4. Fragestellung.	8
a.) Gibt es Trichomonas vaginalis in Uteruscavum, Tube und Plazenta ?	8
b.) Ist die Trichomoniasis mit der Präzipitationsmethode nachweisbar ?	9
c.) Beeinflusst die moderne Clontherapie der Trichomoniasis das Soorwachstum ?	9
II Literatur und deren Kritik	10
1. Lokalisation.	10
a.) Harntrakt	11
b.) Männliches Genitale	11
c.) Weibliches Genitale	11
2. Faktoren, die die Infektion beeinflussen.	12
a.) Begleitflora	12
b.) Vaginal-pH	12
c.) Glykogengehalt und Hormone	12
d.) Serum	13
e.) Virulenz der Stämme	13
f.) Konstitutionelle Faktoren und allgemeine Abwehrlage	13
3. Serologische Untersuchungen.	13
4. Clont und seine Wirkungsweise.	15
a.) Chemie, Pharmakologie und Chemotherapie	15
b.) Erfolge bei Clontbehandlung	16
III Untersuchungsmethoden der eigenen Versuche	17
1. Kulturverfahren für Trichomonas vaginalis.	17
2. Präzipitation.	17
3. Agar-Diffusionsverfahren	18

		Seite
	4. Antigenherstellung.	20
	5. Reisagarplatte zur Kultur von <i>Candida albicans</i> .	20
IV	Eigene Untersuchungen und Ergebnisse	21
	1. Kulturelle Untersuchungen von gynäkologischen Operationspräparaten.	21
	a.) Untersuchungsgang	21
	b.) Ergebnisse	21
	2. Kulturelle Untersuchungen von 129 Plazenten.	22
	a.) Untersuchungsgang	22
	b.) Ergebnisse	22
	3. Immunisierung eines Kaninchens.	23
	a.) Immunisierungsmethode	23
	b.) Ergebnisse	23
	4. Einfluß von Serum trichomonadenpositiver Frauen auf lebende Trichomonaden.	24
	a.) Bei steigender Serumverdünnung unter dem Mikroskop	24
	b.) Einfluß von positivem Humanserum auf Trichomonadenkulturen	25
	5. Mikroskopische und serologische Untersuchungen bei 114 Frauen mit Fluor vaginalis.	26
	a.) Untersuchungsgang	26
	b.) Ergebnisse	26
	6. Titerkontrollen bei 9 behandelten Patientinnen.	30
	7. Untersuchungen auf <i>Candida albicans</i> bei 36 Patientinnen mit Trichomoniasis.	31
	8. Untersuchungen auf <i>Candida albicans</i> vor und nach Clontbehandlung.	32
V	Diskussion	33
	1. Zur Frage der Aszension und diaplazentaren Übertragung.	33
	2. Die Brauchbarkeit der Präzipitationsmethode.	35
	3. Einfluß der Clontbehandlung auf das Candidawachstum	36
VI	Zusammenfassung	37
VII	Literaturverzeichnis	40
VIII	Lebenslauf	

I. Einleitung

1. Von der Entdeckung und Namensgebung.

Der Franzose DONNE (16) beschrieb 1836 ein kleines Tier, das er im Ausfluß einer Frau mit Vaginitis entdeckt hatte. Wegen der Ähnlichkeit des Protozoons mit der Gattung Monas (unter Monaden verstand man zu dieser Zeit verschiedene Mikroorganismen wie Flagellaten, Myxomyceten und Mikrokokken) und wegen der Cilien, für die er die undulierende Membran bzw. die Geißeln hielt, bezeichnete es DONNE (16) als *Tricomonas vaginale* (griechisch: trix, gen. tricos = Haar).

Schon damals wies DONNE (16) darauf hin, daß der Parasit nicht in normalem Vaginainhalt zu finden sei. Bei seinen weiteren Untersuchungen stellte er das gehäufte Vorkommen des Flagellaten bei Lues und Gonorrhoe fest und glaubte, *Tricomonas vaginale* sei mit den beiden venerischen Erkrankungen verwandt. Als er den Flagellaten auch bei völlig gesunden Frauen entdeckte, hielt er ihn für einen harmlosen Saprophyten, er änderte den Namen in *Trichomonas vaginale*. 1838 erhielt das Protozoon durch EHRENBURG (19) die bis heute gebräuchliche Bezeichnung: *Trichomonas vaginalis*.

2. Systematik und Morphologie.

Die Gattung der Trichomonaden, die aus vielen Arten besteht und bei Mensch und Tier häufig anzutreffen ist, gehört zum Stamm der Flagellaten. Beim Menschen gibt es, außer *Trichomonas vaginalis*, in der Mundhöhle die *Trichomonas tenax* (= *Trichomonas buccalis* oder *elongata*) und die Darmtrichomonade *Trichomonas hominis*. Ihre Identität mit *Pentatrichomonas Ardin Delteili* ist umstritten, sie werden zusammen mit *Tritrichomonas fecalis* als *Trichomonas intestinalis* bezeichnet. Bei Tieren interessiert vor allem *Trichomonas foetus*, da sie in den Genitalien von Bullen und Rindern vorkommt und Pyometra, Verkalben und Sterilität bewirkt. Die Verbreitung der Trichomonadenseuche der Rinder ergab nach Untersuchungen von SCHOOP (56) bei 1169 Proben in 16,42% ein Befall mit *Trichomonas foetus*. *Trichomonas vaginalis* ist mit der Letztgenannten nicht identisch. Das bewiesen zahlreiche Inokulationsversuche, die TRUSSELL (62) 1947 zusammengestellt hat. Ein Tierreservoir für *Trichomonas vaginalis* ist nicht bekannt.

Die Größe von *Trichomonas vaginalis* variiert mit dem pH (KUPFERBERG, 37) und liegt zwischen 9 und 30 μ (KORTE, 31), meist liegt sie bei 15 μ . Im Cytoplasma finden sich chromatinhaltige Granula und Nahrungsvakuolen, die manchmal Bakterien enthalten. Zur Nahrungsaufnahme sind bei lebenden Trichomonaden "Pseudopodien" gesehen worden (LYNCH 39, POWELL 46, STEIN und COPE 58). In fixierten und gefärbten Präparaten ist eine helle dreieckige Zone gegenüber der undulierenden Membran längsseits des Achsenstabes beobachtet worden, die als Zellmund aufzufassen sei (HEGNER 22). Der Kern liegt im vorderen Körperanteil und enthält nach Untersuchungen POWELL (46) 4 Chromosomen. Der Achsenstab entspringt vom Basalkörper und zieht von dort den Kern umhüllend zum Hinterende, aus dem er bei jüngeren Formen herausragt. Im Basalkörper sind 4 Geißeln sowie die undulierende Membran verankert. Die undulierende Membran spannt sich zwischen einer distalen Randfibrille und einer proximalen Basalfibrille aus und reicht bis zur Körpermitte. Zwischen Kern und Basalfibrille liegt der Parabasalapparat, der aus einem schwer färbbaren wurstförmigen Körper und der Parabasalfibrille besteht.

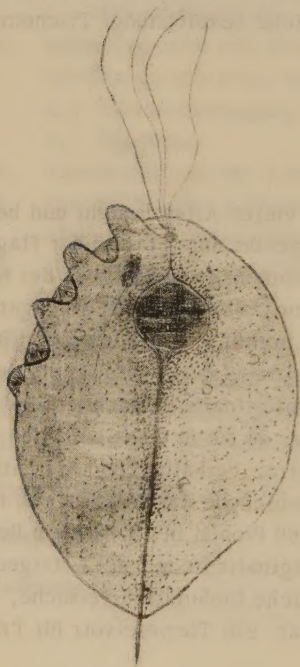


Abb. 1

Trichomonas vaginalis

Im Nativpräparat finden sich häufig runde, zystische Gebilde, die durch die Größe und das Fehlen von Geißeln auffallen. Diese geißellosen Rundzellen hielt man und hält sie zum Teil auch heute noch für Pseudozysten und Degenerationsformen. Inzwischen sind HOLZ (24) und KEUTEL (29) durch experimentelle und klinische Versuche zu der Überzeugung gelangt, daß es sich dabei um echte Dauerformen handelt. Bei *Trichomonas foetus* wurden die gleichen Beobachtungen gemacht und bereits früher beschrieben.

In der älteren Kultur findet man oft sehr große Zellen (doppelt bis dreifach so groß wie normale Flagellaten), die vollkommen rund und unbeweglich sind und keinen Achsenstab mehr erkennen lassen. Auf ihrer Oberfläche kann man eine Vielzahl von beweglichen Geißeln beobachten, die in 2-3 und mehr Büscheln zusammenstehen. Es wurde wiederholt die Vermutung geäußert, daß es sich um gestörte Zellteilungsformen handelt, bei denen die Trennung der Tochterzellen gehemmt ist.

3. Bedeutung der Trichomoniasis.

a.) Krankheitsbild:

Bis zum Jahre 1916 fand das Protozoon wenig Beachtung, man hielt es für einen harmlosen Saprophyten. Erst vor kurzer Zeit, besonders aber in diesem Jahr wies HOEHNE (23) darauf hin, daß mit dem Auftreten des Parasiten Beschwerden einhergehen und klinisch faßbare Symptome auftreten wie: Jucken, Brennen, Ausfluß und Entzündung.

Als Leitsymptom gilt der Fluor, der in Farbe und Konsistenz sehr verschieden sein kann. Als Charakteristikum wird häufig die schaumige Beschaffenheit genannt, die nach unseren Beobachtungen aber nicht obligat ist. Das gleiche gilt für die Vaginitis. Sehr typisch ist die Zunahme der Beschwerden und Symptome im Anschluß an die Menstruation.

b.) Verbreitung:

Die Befallshäufigkeit der Frau schwankt in den Literaturangaben je nach Fallzahl, Untersuchungsmaterial und Untersuchungsmethode zwischen 1,4 und 100%. Bei 1124 Patientinnen unserer Poliklinik ermittelten BREHM, LAMINA und MANAKAS (9) in 40% eine Trichomoniasis.

Der Prozentsatz infizierter Männer wird mit 3 - 20% angegeben (BEDOYA 6,

CHAPPAZ 12, KUCHARCZYK 36). Männer, deren Frauen an einer Trichomoniasis leiden, sind nach Literaturangaben in 7 - 70% infiziert. In unserer Poliklinik konnte BREHM (9) und Mitarbeiter bei 63 Ehepartnern von Frauen mit Trichomoniasis in 24% *Trichomonas vaginalis* im Prostataex-primat und Sperma kulturell nachweisen. Die Trichomoniasis beim Mann scheint nicht so häufig zu sein wie bei der Frau. Diese Vermutung unterstützen unter anderem auch die Befunde von DENES und LASZLO (15), die bei insgesamt 2500 Urinsedimentuntersuchungen in 7,8% bei Frauen und in 2,7% bei Männern *Trichomonas vaginalis* fanden.

BAUER (3) bezeichnet die Trichomoniasis als die häufigste venerische Erkrankung und JIRA (25) als die häufigste Protozoeninfektion der gemäßigten Zone.

c.) Infektionsquelle und Ansteckungsmöglichkeit:

Als Infektionsquelle kommt nur der Mensch in Frage. Wie oben erwähnt, gibt es für *Trichomonas vaginalis* kein Tierreservoir. Infektionsversuche mit Tieren gelangen nur beim Affen, aber auch hier kam es sehr schnell zur Spontanheilung. Eine freilebende Form ist unbekannt.

Die Übertragung erfolgt in erster Linie beim Geschlechtsverkehr. Eine Ansteckung durch gemeinsame Benutzung von Toilettengegenständen ist möglich, da nach Untersuchungen von BREHM (9) und Mitarbeitern lebende Trichomonaden noch nach 24 Std. in einem Wattebausch nachweisbar sind. Ähnliche Beobachtungen machte PREISLER (49), der im Vaginalsekret auf Holz oder Bakelit noch nach 45 Min. und in gechlortem Badewasser noch nach 3 - 10 Min. lebensfähige Trichomonaden fand. Diese Ansteckungsmöglichkeiten sind aber beschränkt, da *Trichomonas vaginalis* gegen Austrocknung, pH- und Temperaturschwankungen sehr empfindlich ist.

4. Fragestellung.

a.) Gibt es *Trichomonas vaginalis* in Uteruscavum, Tube und Plazenta?

Über das Vorkommen von *Trichomonas vaginalis* in anderen Urogenitalabschnitten sind wir inzwischen durch zahlreiche Untersuchungen gut informiert, sie sind unter den Literaturangaben aufgeführt. Wir haben uns bewusst darauf beschränkt, das uns reichlich zur Verfügung stehende Material aus Operationssaal und Kreissaal für kulturelle Untersuchungen auszuwerten, da die Untersuchungsergebnisse zur Frage der Aszension bisher ungenau und

widersprechend sind. Diese Frage erscheint uns aber von großer Wichtigkeit da,

1. der Flagellat selbst Entzündungen hervorrufen kann,
2. bei der Ascension Bakterien mitgeschleppt werden können, die, auch wenn das Protozoon zu Grunde geht, Entzündungen verursachen können und
3. ein Übergang auf die Plazenta und eine intrauterine Infektion des Foeten denkbar wäre, wie es bei *Trichomonas foetus* bekannt ist.

b.) Ist die Trichomoniasis mit der Präzipitationsmethode nachweisbar?

Die übliche Nachweismethode durch das Nativpräparat ergibt eine Ausbeute von etwa 90 - 95%. Bei Fixation und Färbung der Abstriche ist die Ausbeute nicht größer, das gefärbte schwer herzustellende Präparat dient hauptsächlich morphologischen Untersuchungen. Der kulturelle Nachweis ist mit fast 100% am ergiebigsten, doch in der Praxis ohne Brutschrank und Labor nicht durchführbar. Alle drei Methoden haben aber den Nachteil, daß zum Beispiel ein isolierter Befall von Nierenbecken, Tube oder Uteruscavum routinemäßig nicht erfaßt wird.

Die serologischen Untersuchungen, die bisher durchgeführt wurden (siehe unter Literatur), zeigen im Vergleich zum kulturell oder mikroskopisch nachgewiesenen Befall erhebliche Differenzen. Wir setzten uns zum Ziel, die einfach durchzuführende Präzipitationsmethode erstmalig anzuwenden und auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen.

c.) Beeinflußt die moderne Clonttherapie der Trichomoniasis das Soorwachstum?

Bei der Behandlung mit dem neuen Bayerpräparat "Clont" kommt es vor allem bei vaginaler Applikation hin und wieder zu starkem Pruritus. Da eine Trichomoniasis gehäuft mit einem gleichzeitigen *Candida albicans*-Befall einhergeht, wird öfters die Vermutung geäußert, daß Clont eine Vermehrung des Pilzes bewirkt. In vitro zeigt es keine Wirkung auf das Candidawachstum. Auch die makroskopische Untersuchung spricht nicht für diese Vermutung, doch fehlt hierfür die kulturelle Bestätigung.

1. Lokalisation.

Der Nachweis von *Trichomonas vaginalis* gelang zuerst im Vaginalsekret. Später fand man den Flagellaten auch in Urin und Urethra von Mann und Frau, in den Paraurethraldrüsen, den Bartholinischen Drüsen und Skene'schen Gängen. Die Angaben von WAGNER und HEES (64) u. von RODECURT (53), daß sich auch Trichomonaden im Blut nachweisen lassen, wurden später nicht bestätigt. Auch ihre zahlreichen positiven Befunde in akut und chronisch entzündeten Adnexen, Ovarialzysten, Aszites, Douglas- und Bauchdeckenabszessen, Plazenta, kindlichen Organen und Foeten und im Endometrium sind inzwischen durch zahlreiche negative Resultate in Frage gestellt.

Eine Übersicht über die häufigsten Lokalisationen der *Trichomonas vaginalis*-Infektion gibt Tabelle 1.

1. Tabelle

Autor	Fallzahl d. Pat. m. <i>Tr. vaginalis</i>	Lokali- sation	Befalls- zahl in %
Bauer (1960) (3)	21	Vagina	76%
"	"	Urethra	80%
"	"	Cervix	19%
"	"	Skene	19%
Bedoya (1956) (7)	?	Vagina	100%
"	?	Urethra	96%
Brehm (1960) (9)	1124	Vagina	100%
"	"	Urethra	15,6%
"	"	Cervix	20,5%
Kean (1955) (27)	45	Vagina	84%
"	"	Urethra	89%
Kostić (1959) (34)	655	Vagina	97%
"	"	Urethra	97%
"	"	Cervix	32%
"	"	Blase	19%
Palazzetti (1959) (43)	350	Vagina	100%
"	"	Skene	40%
"	"	Urethra	35%
"	"	Blase	29%

a.) Harntrakt:

Der Urin ist nach verschiedenen Literaturangaben in 7, 8 bis 44, 5% trichomonadenpositiv. Bei dem häufigen Befall der Urethra sind diese Zahlen nicht verwunderlich. Bei Kathetrisierung fand man in 19 - 29% Trichomonas vaginalis in der Blase. Daraufhin untersuchte BERIC (8) bei 20 Patientinnen mit Trichomonas vaginalis in Vagina, Urethra und Blase durch Ureterenkatheterismus und konnte bei 8 den Parasiten im Nierenbecken feststellen. KOSTIC (35) bestätigte diese Befunde; von 696 Patientinnen mit Trichomonas vaginalis im Urin erhielt er in 24, 5% einen positiven Katheterurin und in 1, 67% (=26) durch Ureterenkatheterismus positiven Harn aus den Nierenbecken.

Das Vorhandensein von Trichomonas vaginalis in den Harnwegen verläuft häufig symptomlos, hin und wieder sind sie aber auch die Ursache von hartnäckigen Cystitiden.

b.) Männliches Genitale:

Über die "Ascendierende Trichomoniasis beim Mann" hat KEUTEL (29) ausführlich berichtet. Es kommt nach der Übertragung beim Geschlechtsverkehr zu einer schnellen Ascension der Flagellaten in die Prostata, wo sie chronische Entzündungen hervorrufen können und einer Therapie sehr schwer zugänglich sind. PREISLER (49) konnte 1 mal in 8 resezierten Prostataadenomen Trichomonaden kulturell feststellen.

c.) Weibliches Genitale:

Eine Ascension bei der Frau ist später nach den Veröffentlichungen von RODECURT (52) immer wieder abgelehnt worden. Vereinzelte Befunde von Trichomonas vaginalis in Pyosalpinx (RODECURT (52)) und Ovarialcysten können aber nur auf diese Weise erklärt werden, da eine hämatogene Ausbreitung nicht möglich ist. RODECURT (52) untersuchte Abrasionsmaterial, das häufig positiv war. Das Abradat kommt aber mit Cervix und Fornix in Berührung und kann dabei verunreinigt werden. PATTYSON (44) spülte bei 50 Frauen mit Trichomoniasis Uteruscavum und Cervix mit steriler Kochsalzlösung aus, konnte aber keine Trichomonaden nachweisen. WOODALL (67) und PREISLER (49) eröffneten insgesamt 89 operativ entfernte Uteri und untersuchten Endometrium und Cervix. Die mikroskopischen wie kulturellen Ergebnisse waren negativ, obwohl bei insgesamt 34 vorher Trichomonaden in der Vagina nachweisbar waren. BREHM (9) und Mitarbeiter stellten hingegen bei 8 extirpierten Uteri von Frauen mit

Trichomonadenkolpitis in 3 Präparaten den Erreger fest, und zwar 3 mal in der Cervix, 2 mal im Corpus uteri und 1 mal in der Tube.

2. Faktoren, die die Infektion beeinflussen.

Schon DONNE (16) hat wie bereits erwähnt *Trichomonas vaginalis* bei völlig gesunden Frauen beobachtet. Inzwischen ist durch zahlreiche unter anderen von BAUER (2) durchgeführten Implantationsversuchen bewiesen worden, daß nicht jede Infektion zur Erkrankung wird. Es sind bis jetzt einige Faktoren bekannt geworden, die eine Infektion begünstigen:

a.) Begleitflora:

PRA Y (47) stellte unter anderem fest, daß Staphylokokken die Lebensdauer von *Trichomonas vaginalis* in vitro verlängern. Auch ein Zusatz von Bakterium Coli wird für viele Kulturverfahren empfohlen, da sie ein reichliches Wachstum des Flagellaten bewirken. Andere Bakterien hemmen nach den Untersuchungen PRA Y's die Vermehrung von *Trichomonas vaginalis* in vitro oder verhalten sich indifferent, je nachdem ob sie das für die Trichomonaden wichtige Glykogen verbrauchen oder nicht.

b.) Vaginal-pH:

Trichomonas vaginalis bevorzugt nach Angaben von RIBALKA (51) ein vaginalmilieu mit pH-Werten zwischen 6,1 und 6,5, sie kann aber auch im pH-Bereich zwischen 4,5 und 8 nachgewiesen werden. TRUSSELL (62) beobachtete bei Implantationsversuchen, daß es bei starker bakterieller Verunreinigung des vaginalinhaltes leichter zur Infektion kommt, da die pH-Werte höher liegen.

c.) Glykogengehalt und Hormone:

Der Glykogengehalt der Vaginalschleimhaut ist nach vielen Beobachtungen eine wichtige Nahrungsquelle für *Trichomonas vaginalis*.

CHAPPAZ (12) und Mitarbeiter sind der Ansicht, daß die Trichomoniasis vor allem auf dem Boden einer Hypofollikulinie gedeiht. JOHNSON und KUPFERBERG (37) stellten durch Versuche in vitro fest, daß die verschiedenen Geschlechtshormone keinen Einfluß auf das Trichomonadenwachstum haben. Die Hormone haben nur eine indirekte Wirkung durch die Stimu-

lierung der Genitalschleimhaut.

d.) Serum:

Das Serum ist ebenso wie das Glykogen für alle Kulturmedien unentbehrlich. Das häufige Auftreten einer Trichomonadenvaginitis nach der Menstruation erklärt sich daher ohne weiteres und wird auch von JOHNSON und KUPFERBERG (37) in diesem Sinne gedeutet.

e.) Virulenz der Stämme:

Bisher gibt es keine Anhaltspunkte, die Trichomonadenstämme mit verschiedener Virulenz vermuten lassen.

f.) Konstitutionelle Faktoren und allgemeine Abwehrlage:

KEUTEL (29) konnte durch Fieberbehandlung (Pyrifer) bei Männern die ausschließlich vorhandenen Zystenformen in begeißelte Trichomonaden überführen. McEWEN (20) weist auf gehäuftes Vorkommen einer Trichomoniasis bei emotionalen Spannungen hin, die wie das Fieber die allgemeine Abwehrlage schwächt.

3. Serologische Untersuchungen.

1935 erzeugte TOKURA (59) durch wiederholte i. v. -Injektion von mit Formalin abgetöteten Trichomonadenkulturen bei Kaninchen agglutinierende und abtötende Antikörper. Die durch Injektion der verschiedenen Trichomonadenarten erhaltenen Antikörper wirkten in stärkerer Verdünnung artspezifisch, in schwächerer gruppenspezifisch.

1936 führte WENDELBERGER (66) mit einem Trichomonas vaginalis-Antigen aus Reinkulturen Hautprüfungen im Sinne einer Tuberkulinreaktion durch, die keine verwertbaren Ergebnisse brachten. Eine Seroreaktion nach dem Prinzip der Müller-Landsteinerschen Reaktion ergab folgende Resultate; von 48 Patientinnen waren 22 seropositiv, die auch alle gleichzeitig Trichomonas vaginalis hatten. Bei den 26 seronegativen waren bei 10 Trichomonaden nachweisbar, nur 3 von diesen klagten über Ausfluß. Er zog daraus den Schluß, daß eine Antikörperbildung nur bei klinisch manifeste Trichomoniasis mit Vaginitis oder abnormem Fluor stattfindet, bei latentem Trichomonadenvorkommen werden keine Antikörper gebildet.

1942 berichtet TRUSSELL (60) über die Ausführung einer Komplementbindungsreaktion bei Trichomoniasis. 50% der Frauen mit *Trichomonas vaginalis* waren serologisch positiv, dabei häufiger solche mit Vaginitis als reine Trichomonadenträgerinnen. 16% der Frauen ohne *Trichomonas vaginalis* waren serologisch positiv, die der Verfasser mit früheren Infektionen oder durch gleichzeitig vorhandene orale und intestinale Trichomonaden zu erklären sucht.

1946 führt TRUSSELL (61) eine Mikroagglutination durch, indem er als Agglutinationsantigen eine gewaschene und mit Formalin konservierte Trichomonadenreinkultur verwandte. Von 100 Schwangeren hatten 10 einen Titer von 1:10 bis 1:20, die restlichen 90 waren serologisch negativ. Von 100 Luesfällen waren 92 serologisch negativ, 7 hatten einen Titer von 1:10 bis 1:20 und eine Frau einen Titer von 1:160.

1947 berichten ADLER und SADOWSKY (1) über ihre Ergebnisse bei Hauttesten mit einem wässerigen Extrakt. 81% der Fälle mit mikroskopisch nachweisbaren Trichomonaden gaben eine positive Hautreaktion.

1953 und 1954 führten SCHNITZER und KELLY (28, 55) Infektionsversuche an weißen Mäusen durch. Es zeigte sich, daß bei einer Zweitinfektion nach 3-4 Wochen die Trichomonaden in 8 Stunden abstarben, während die Erstinfektion 4-7 Wochen dauerte. Die intraperitoneale und intramuskuläre Erstinfektion erwies sich zur Immunisierung wirksamer als die subkutane.

1957 stellten PIEKARSKI, SAATHOFF und KORTE (31, 45) mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion bei Trichomoniasis in 70-75% eine positive serologische Reaktion fest.

Die aufgeführten Untersuchungen beweisen, daß bei einer Trichomoniasis komplementbindende, agglutinierende und abtötende Antikörper gebildet werden. Präzipitine versuchte MORGAN (41) bei *Trichomonas foetus* nachzuweisen. Bei Verwendung verschiedener Antigenextrakte kam er zu keinen verwertbaren Ergebnissen, da normales Serum keine spezifischen Reaktionen gab. Eine Präzipitationsreaktion bei *Trichomonas vaginalis* ist unseres Wissens noch nicht durchgeführt worden.

Nach den bisherigen serologischen Untersuchungsergebnissen läßt sich nichts über die Länge der Zeitspanne zwischen Beginn der Infektion und Auftreten von Antikörpern sagen. Ebenso unklar ist die Antwort auf die Frage, wie lange sich Antikörper nach abgeheilter Infektion im Blut befinden. RIED-MÜLLER (52) stellte für *Trichomonas foetus* mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion fest, daß die Reaktion bei 2 Kühen mit Frühabort durch

Trichomonas foetus nach 4 und 12 Wochen negativ wurde.

4. Clont und seine Wirkungsweise.

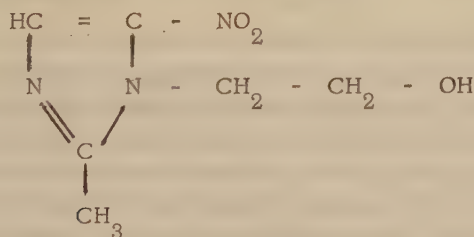
Wie aus den Angaben über den Befall der verschiedenen Urogenitalabschnitte hervorgeht, kann eine lokale Behandlung allein nicht zu befriedigenden Ergebnissen führen, da zum Beispiel Nierenbecken oder Prostata einer örtlichen Therapieschwer zugänglich sind. Auf der Suche nach oral wirksamen Chemotherapeutika wurden zunächst die Antibiotika geprüft, doch die meisten zeigten in vitro und in vivo nur geringen trichomonaciden Effekt. KOSTIC (32) berichtet sogar bei ihrer Anwendung von einem gehäuften Auftreten von Candida albicans. Intravenöse Injektion von Marfasid, einem Arsenpräparat, und orale Einnahme von Tritheon (2-acethylamino-5-nitrothiazol) brachten ebenfalls keine befriedigenden Resultate.

1959 empfahlen COSAR und JULOU (14) ein Metronidazolderivat (1-β-(Hydroxyäethyl)-2-methyl-5-nitroimidazol) zur klinischen Prüfung. Es bewies im Tierversuch eine hochgradige Trichomonacidität, war gleichzeitig gut verträglich und zeigte keinen negativen Einfluß auf die Döderlein'schen Bakterien. Noch im gleichen Jahr berichteten DUREL (17,18) und Mitarbeiter von ihren klinischen Erfahrungen. Von insgesamt 65 Fällen wurden teils durch lokale, orale oder kombinierte Behandlung 58 geheilt bei guter Verträglichkeit.

1960 erschien das Präparat in Frankreich unter dem Namen "Flagyl", im gleichen Jahr gab es die Firma Bayer unter der Prüfnummer 5360 heraus. Im Mai 1961 wurde es unter dem Namen "Clont" in den Handel gebracht.

a.) Chemie, Pharmakologie und Chemotherapie: (Bayer-Merkblatt)

Clont ist ein Metronidazol mit folgender Strukturformel:



Clont zeigt in vitro bei einer Verdünnung von 1:330 000 noch eine sichere trichomonacide Wirkung. Bei oraler Gabe ist eine Dosierung von 2 x 250 mg/Tag ausreichend, da das biologische Wirkungsmaximum nach Einnahme und rascher Resorption im Serum bei 3 Stunden, im Harn bei 4 Stunden liegt. Der Chemotherapeutische Index, das heißt, die Wirkungsbreite der gerade wirksamen Dosis und der Toleranzdosis ist mit 1:250 außerordentlich groß. Die Verträglichkeit ist gut, ab und zu werden bei oraler Verabreichung Nebenerscheinungen wie Erbrechen, Magendarmstörungen, Durchfall und Magendrücken, bei vaginaler Applikation Pruritus beobachtet. Die Beweglichkeit der Spermien bleibt unbeeinflusst. Eine Hemmung anderer Bakterien findet nicht statt. In vitro zeigt sich auch kein Effekt auf das Candidawachstum.

b.) Erfolge bei Clontbehandlung:

In der Tabelle 2 sind die bisher vorliegenden Ergebnisse über Heilung der Trichomoniasis durch Clont aufgeführt.

2. Tabelle

Autor	Fall - zahl	geheilte Pat. nach				mit u. o. Partnerbe-
		1 Wo.	1 Mon.	2 Mon.	3 Mon.	
WATT, JENNISON (65)	50 ♀	44	39	29	25	ohne
MOFFETT, McGILL (40)	46 ♀	44				ohne
REES (50)	39 ♀			37	37	mit
KEUTEL, ROTHE (30)	36 ♀		34			mit
	19 ♂		19			mit
BAUER (4)	15 ♀		15			?
	15 ♂		15			?
BAUER (5)	98		95	95		?
PRAETORIUS (48)	38 ♂	38				mit
	64 ♀	58				mit
FORTIER (21)	28 ♀			28	28	mit

Es wurden also insgesamt von 448 Patienten mit Trichomoniasis 408 durch Clont geheilt. Die meisten Mißerfolge sind falscher Einnahme und der Reinfektion durch den nicht behandelten Partner zuzuschreiben. Bei einigen Patientinnen scheint aber eine echte Resistenz vorzuliegen, die wie WATT und JENNISON (65) beweisen konnten, durch Clont-resistente Trichomonadenstämme wohl zum Teil verursacht wird. Die Verfasser testeten 14 Tri-

chomonadenstämme in vitro mit Clont. 5 dieser Stämme wurden nicht von Metronidazol abgetötet, 3 davon stammten von Frauen, die nach der ersten Behandlung noch trichomonadenpositiv waren.

III Untersuchungsmethoden der eigenen Versuche

1. Kulturverfahren für Trichomonas vaginalis.

Als Kulturmedium benutzten wir das vereinfachte Kulturverfahren von JIROVEC und PETER (26), das schon bei der Ermittlung der Erkrankungshäufigkeit unserer poliklinischen Patientinnen sich bewährt hat. Es besteht aus Fleischbouillon (pH 6,3), 0,1% Maltose und 10% sterilen Human- oder Pferdeserum. Ein Zusatz von 50 bis 100 IE Penicillin pro 3 cm³ unterdrückt das Bakterienwachstum. Die fertige Nährlösung hat einen pH von 6,7. Im Laufe der Untersuchungen bewährte sich ein Zusatz von 0,1% Reisstärke. Nach 2 - 4 Tagen Aufenthalt im Brutschrank wurde eine kleine Probe des Bodensatzes mit einer sterilen Öse entnommen und unter dem Mikroskop bei kleiner und mittlerer Vergrößerung auf Trichomonas vaginalis geprüft.

2. Präzipitation.

Das Prinzip der Präzipitation beruht auf einer Antigen-Antikörperreaktion in form einer Trübung oder Flockung durch ausgefällte Eiweißstoffe. UHLENHUT (63) wandte diese Reaktion zum ersten Mal zur Identifizierung verschiedener Eiweißkörper an.

Aus der Armvene entnommenes Blut läßt man in sterilen Zentrifugenröhrchen bei Zimmertemperatur gerinnen. Dann wird das Serum abzentrifugiert und zur Hälfte mit 0,85% iger Kochsalzlösung verdünnt. Mit einer Kapillarpipette (ein Glasrohr wird an einem Ende zur Kapillare ausgezogen) füllt man das verdünnte Serum in ein 2 cm hohes und 0,3 mm weites Präzipitationsröhrchen. Mit einer zweiten Kapillarpipette überschichtet man das klare, wässrige Antigen und erhält bei positiver Reaktion innerhalb von 1 - 2 Minuten an der Berührungsstelle eine weißlich trübe



Abb. 2

Positive Präzipitations-
reaktion bei einer Patien-
tin mit Trichomoniasis.

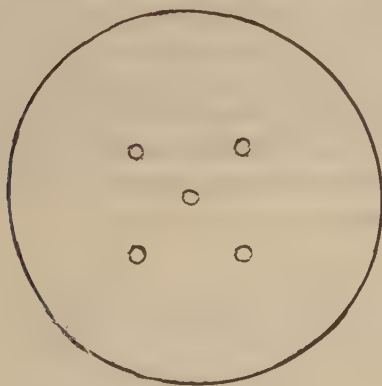
Scheibe, den sogenannten "Präzipitationsring". Bei Abbildung 2 wurde ein größeres Röhrchen verwendet, da sich der Präzipitationsring durch störende Reflexe in den kleinen Röhrchen schlecht fotografieren läßt.

3. Agar-Diffusionsverfahren.

UCHTERLONY (42) verfeinerte die UHLENHUTH'sche Präzipitationsmethode, indem er die Reaktion nicht in flüssigen, sondern in halb festen Medien wie Gelatine, indifferentem Gel oder Agar durchführte. Er machte seine Versuche mit Diphtherietoxin und Antitoxin und ließ sie von 2 bestimmten Punkten im Agarmedium gegeneinander diffundieren. In der Berührungszone bildet sich ein weißlicher, streifenförmiger Niederschlag,

dessen Lage von der Diffusionsgeschwindigkeit der miteinander reagierenden Substanzen abhängt. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß man a.) auch trübes Antigen oder Serum verwenden kann, b.) sich bei entsprechenden Voraussetzungen die oft mühsame Antigengewinnung sparen kann, indem man einfach den toxinbildenden Bakterienstamm auf der Platte wachsen läßt und einen mit Serum getränkten Streifen gegenüber legt. Bei zu langsamer Diffusionsgeschwindigkeit der Substanzen hat die Methode jedoch den Nachteil, daß beim mehrmaligen Auffüllen der Ausstanzungen in der Agarplatte leicht Verunreinigungen durch Luftkeime oder Pilze vor- kommen können.

Bei der Ausführung des Agar-Diffusionsverfahrens benutzten wir die Methoden von SCHOOP und WACHENDÖRFER (57), die sich u. a. bei ihren Untersuchungen der Newcastle-Krankheit der Hühner, einer Viruserkrankung, bewährt hat; 1%iger, neutraler Kochsalzagar wird vor Gebrauch in Petrischalen ausgegossen und nach Erkalten eine oder drei Gruppen zu je 5 Löchern mit einem sterilen Metallröhrchen ausgestanzt. Die Löcher haben einen Durchmesser von 4 mm. Der Randabstand der 4 Löcher vom Zentralloch beträgt 8 mm. In das Zentralloch wird mit einer sterilen Kapillarpipette das bekannte Antigen, in die 4 Seitenlöcher die zu untersuchenden Seren gegeben und wenn nötig nachgefüllt. Die Petrischalen werden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach 5-7 Tagen konnten wir bei positiver Reaktion beim Vorhalten eines dunklen Blattes den Präzipitationsstreifen erkennen.



4. Antigenherstellung.

Die Reinkultur stellte uns freundlicherweise die Firma BAYER zur Verfügung, die sie seit Monaten auf einem teils festen aus erstarrtem Pferdeserum bestehenden und einem teils flüssigen Nährboden aus Bouillon, Serum und Glukose züchtet. Auf 100 ccm Kulturmedium nach JIROVEC und PETER (26) überimpften wir eine 4 Tage alte Bayerkultur. Nach 5 Tagen Aufenthalt im Brutschrank wurde abzentrifugiert, der Bodensatz 3 mal mit 0,85%iger Kochsalzlösung gewaschen und nach 6 maligem Einfrieren und Auftauen eine halbe Stunde mit Glasperlen geschüttelt. Der Bodensatz von 100 ccm Kultur wurde mit 10 ccm aqua dest. aufgeschwemmt, abzentrifugiert und der Überstand als gebrauchsfertiges Antigen im Kühlschrank aufbewahrt. Die Kultur enthielt vor der Gewinnung des Antigens ca. 4-6 Millionen Trichomonaden/ccm, 1 ccm Antigen wurde also aus ca. 40-60 Millionen Trichomonaden gewonnen.

Im Verlauf der Präzipitationsversuche kam es bald zu unspezifischen Reaktionen, als deren Ursache sich eine geringe bakterielle Verunreinigung des Antigens herausstellte. Nach Filtrieren durch ein Bakterienfilter konnten wir diesen Fehler ausschalten, das Antigen wurde dadurch allerdings etwas abgeschwächt.

5. Reisagarplatte zur Kultur von *Candida albicans*.

Zum Nachweis von *Candida albicans* diente ein Reisagar aus 10 g Pepton, 5 ccm Glyzerin, 3 g NaCl, 2 g Na_2PO_4 , 10 g Milchzucker, 10 g Traubenzucker und 100 ccm Reissud auf 1000 ccm aqua dest. In der Regel wurden 2 Platten von der gleichen Patientin am gleichen Tag beimpft, und je eine Platte im Brutschrank und eine bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach 1 - 2 Tagen wurde mikroskopisch untersucht und wenn nötig nochmals überimpft. Auf der Reisplatte selbst ließen sich unter dem Mikroskop gut die runden Blastosporen, die längsovalen Pseudomycelien und die endständigen Chlamydosporen erkennen.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

1. Kulturelle Untersuchungen von gynäkologischen Operationspräparaten.

a.) Untersuchungsgang:

Als Ausgangsmaterial der vorliegenden Untersuchungen dienten 101 auf abdominellem Weg gewonnene gynäkologische Operationspräparate. Das Untersuchungsmaterial wurde innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Operation entnommen und kulturell untersucht. Es stammte aus der Cervix knapp unterhalb des inneren Muttermundes, aus dem Fundus uteri und dem letzten Drittel der Tube.

Cervix- und Uteruswand wurden mit zwei scharfen, in 76%igem Alkohol aufbewahrten Metallstanzern bis zum Cavum ausgestanzt und jeweils immer der eine Metallstanzer für die Cervix, der andere für den Fundus verwandt. Mit einem scharfen Löffel, der vorher in der Flamme erhitzt worden war, wurde durch das ausgestanzte Loch Material aus dem Isthmus- und ebenso aus dem Fundusbereich gewonnen und in die Kulturröhrchen gegeben. Aus der Tube wurde mit gereinigter und vorher in der Flamme erhitzter Schere und Pinzette ein Stückchen Wand mit Schleimhaut herausgeschnitten und damit ebenfalls ein Kulturröhrchen beimpft. Es wurde immer peinlich darauf geachtet, daß die Instrumente bei Gebrauch abgekühlt waren, da *Trichomonas vaginalis* sehr hitzeempfindlich ist.

b.) Ergebnisse:

Die meisten Totalexstirpationen wurden wegen Myomen oder Karzinomen durchgeführt. Die Adnexe waren bei diesen Präparaten im allgemeinen unverändert. An veränderten Tuben fanden sich 1 Hydrosalpinx, 2 Tubargraviditäten und 8 Adnextumoren entzündlicher Genese. Ferner gehörten zu den untersuchten Adnexen 1 Dermoidzyste, 1 Thecazelltumor eines Ovars und 5 Ovarialzysten.

In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse zusammengefaßt. Zur Erklärung dienen folgende Hinweise:

v = Kultur von Vaginalabstrich vor der Operation.

c' = Kultur von Material der Portiooberfläche und von Cervixschleim des Operationspräparates.

c = Kultur aus dem Zervikalkanal.

u = Kultur von Material aus dem Fundus Uteri.

t = Kultur von Tubenmaterial.

3. Tabelle

Zahl der Proben	Tr. vaginalis		bakterielle Verunreinig.
	neg.	pos.	
7 v	6	1	4
83 c	80	3	22
83 c	83	0	13
87 u	86	1	16
96 t	95	(1) ⁺	19

⁺ Bei diesem Präparat mit *Trichomonas vaginalis* in Kulturröhrchen t fanden sich im reichlichen Zervikalsekret massenhaft Flagellaten, die durch hin und her drehen des Präparates auf die Tubenoberfläche gelangt sein können, die Tuben waren zart und zeigten keine entzündlichen Veränderungen. Die Totalexstirpation war wegen Kollumkarzinom ausgeführt worden.

Die 3 anderen Fälle mit Flagellaten in v und c waren ebenfalls wegen Portiokarzinom operiert worden. Nur einmal gelang es uns *Trichomonas vaginalis* im Uteruscavum nachzuweisen, es handelte sich um ein Adenokarzinom der Zervix. Im Kulturröhrchen c fanden sich hier keine Trichomonaden.

2. Kulturelle Untersuchungen von 129 Plazenten.

a.) Untersuchungsgang:

Etwa 10 bis 60 Minuten nach der Geburt der Plazenta wurde mit der Nabelschere ein Gewebstückchen vom Rand der mütterlichen Seite abgeschnitten und im Kulturröhrchen in den Brutschrank gestellt. Durch diese Methode war in einem großen Prozentsatz der Fälle eine Verunreinigung unter der Geburt auszuschließen, da der Austritt der Plazenta meistens nach Duncan erfolgt. Ein Vaginalabstrich vor der Geburt konnte bei den Gravidæ nicht durchgeführt werden.

b.) Ergebnisse:

Von den 129 Plazenten gelang es nur einmal, *Trichomonas vaginalis* kulturell nachzuweisen. Dieser eine Fall ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da die Plazenta länger als eine Stunde in dem ausgetretenen Blut in einer Schüssel gelegen hatte, und die durch die Geburt eventuell an ihr haftenden Trichomonaden sich überall hin verteilen konnten.

3. Immunisierung eines Kaninchens.

a.) Immunisierungsmethode:

Als Antigen verwendeten wir den Bodensatz von 16 ccm einer 6 Tage alten Bayerkultur, der 3 mal mit 0,85%iger Kochsalzlösung gewaschen, im Mörser zerrieben und nach Aufschwemmen mit 0,85%iger Kochsalzlösung abzentrifugiert wurde. Es ergab eine Menge von 1,8 ccm. Nach der ersten Injektion wurde der restliche Extrakt in der Kühltruhe bei -15°C aufbewahrt.

Immunisierungsschema:

Tag	i. m. Injekt.	i. v. Injekt.
1.	1 ccm	Ø
6.	Ø	0,1 ccm
11.	Ø	0,2 ccm
16.	Ø	0,3 ccm

6 Tage nach der letzten Injektion erfolgte die erste Blutentnahme. Weitere Blutentnahmen erfolgten nach 13 Tagen und dann jeweils im Abstand von 14 Tagen.

b.) Ergebnisse:

Die Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die serologischen Ergebnisse des mit *Trichomonas vaginalis* immunisierten Kaninchens.

4. Tabelle

Blutentnahme nach letzter Injektion	Agarprä- zipitat.	Serumpr. mit Titer
6 Tage	+	1:8
13 Tage	+	1:8
28 Tage	+	1:8
42 Tage	+	1:4
56 Tage	-	-
70 Tage	-	-

Wie bereits erwähnt wurde das Antigen nach Auftreten unspezifischer Reaktionen filtriert und dadurch abgeschwächt. Diese Notwendigkeit ergab sich bei diesem Versuch etwa 6 Wochen nach Beginn der Untersuchungen. Dadurch war das Negativwerden der Reaktion und der Titerabfall zeitlich

nicht genau zu bestimmen. Bei den 3 ersten Blutentnahmen wurde ein Teil des Serums lyophilisiert. . Dieses wieder aufgelöste Serum gab mit dem gereinigten Antigen nur noch eine schwach positive Reaktion mit einem Titer von 1:2. Doch wurde diese schwächere Reaktion nicht allein durch das filtrierte Antigen bedingt, sondern auch durch das ältere Serum. Frisches Serum bewirkte einen um 1 - 2 Stufen höheren Titer als älteres Serum, das abzentrifugiert 8 - 14 Tage im Kühlschrank aufbewahrt worden war.

Ziel der Immunisierung war, festzustellen, ob Präzipitine gebildet werden. Normale Seren von 3 nicht mit Trichomonaden vorbehandelten Kaninchen ergaben mit dem Antigen keine Präzipitation.

4. Einfluß von Serum trichomonadenpositiver Frauen auf lebende Trichomonaden.

a.) Bei steigender Serumverdünnung unter dem Mikroskop:

Bei Zusatz von positivem Serum zu einem Tropfen Trichomonadenreinkultur unter dem Mikroskop ergab sich folgendes Bild: das reine Serum hemmte die Beweglichkeit der Flagellaten. Nach 90 Minuten Beobachtungszeit bei Zimmertemperatur, in der die Mischung in der feuchten Kammer vor Austrocknung bewahrt wurde, fanden sich keine beweglichen Geißeln mehr und alle Zelleiber zeigten schollige Granula, ein Verblässen und Schrumpfen der Zellmembran und des Achsenstabes. Bei steigender Verdünnung des Serums mit 0,85%iger Kochsalzlösung blieb die Beweglichkeit immer besser erhalten, und gleichzeitig trat eine Verklumpung ein, die ihr Maximum bei einer Serumverdünnung von 1:4 bis 1:8 erreichte.

Bei negativem Serum, das unverdünnt zugesetzt wurde, änderten sich in der gleichen Beobachtungszeit von 90 Minuten die Beweglichkeit der Geißeln und die Zellstrukturen wenig, es trat dagegen schon hier eine starke Verklumpung ein. Bei weiterer Verdünnung wurden die Zusammenballungen kleiner und waren bei einer Verdünnung von 1:4 bis 1:16 wieder normal, das heißt, wie bei der Kontrolle mit Zusatz von reiner 0,85%iger Kochsalzlösung.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der mikroskopischen Beobachtungen bei Zusatz von positivem und negativem Human- und Kaninchenserum. Reines Serum (=1) wurde 90 Minuten einwirken lassen, verdünntes 30 Minuten.

5. Tabelle

	Serumkonzentration							
	1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
1 a positives Ka- ninchenserum								
Beweglichkeit	-	(+)	(+)	+	+	+	+	++
Verklumpung	-	2-5	40-60	30-40	1-10	1-10	1-10	1-10
Strukturveränderung	+	-	-	-	-	-	-	-
1 b negatives Ka- ninchenserum								
Beweglichkeit	+	(+)	+	++	++	++	+++	∅
Verklumpung	60-70	1-5	5-15	3-20	1-10	1-10	1-10	∅
Strukturveränderung	-	-	-	-	-	-	-	∅
2 a positives Hu- manserum								
Beweglichkeit	-	(+)	+	(+)	+	++	+++	∅
Verklumpung	-	10-25	10-40	20-30	10-20	1-20	1-20	∅
Strukturveränderung	+	-	-	-	-	-	-	∅
2 b negatives Hu- manserum								
Beweglichkeit	+	(+)	+	∅	∅	∅	∅	∅
Verklumpung	15-30	1-20	1-10	∅				
Strukturänderung	-	-	-	∅				
3 Kontrolle mit 0,85 NaCl								
Beweglichkeit	+++							
Verklumpung	1-10							
Strukturänderung	-							

b.) Einfluß von positivem Humanserum auf Trichomonadenkulturen.

Das übliche Kulturmedium wurde einmal mit 10% Serum einer Frau mit Trichomoniasis hergestellt, und das andere Mal mit Serum einer trichomonadenfreien Frau. Es wurde in je 10 Röhrchen abgefüllt und am gleichen Tag mit der gleichen Menge von der gleichen Kultur alle 20 Röhrchen beimpft.

Nach 3 Tagen Brutschrankaufenthalt waren die Trichomonaden in der Kultur aus dem positiven Serum weniger zahlreich als in den anderen 10 Röhrchen.

5. Mikroskopische und serologische Untersuchungen bei 114 Frauen mit Fluor vaginalis.

a.) Untersuchungen:

Bei den folgenden Untersuchungen wandten wir die Serumpräzipitationsmethode an und stellten die Diagnose einer Trichomoniasis allein aus der mikroskopischen Betrachtung des frischen Vaginalabstriches.

b.) Ergebnisse:

Von 114 Frauen mit Fluor oder Kolpitis aus der Poliklinik waren bei 24 bewegliche Trichomonaden nachweisbar. Von den 114 Frauen waren 47 serologisch positiv, von den 24 mit Trichomonas vaginalis 20 positiv. Von 50 Frauen mit Kolpitis waren 28 serologisch positiv, von den 20 serologisch positiven Patientinnen mit einer Trichomoniasis hatten 14 eine Kolpitis, von den 4 serologisch negativen Patientinnen mit einer Trichomoniasis hatten 3 eine Kolpitis. Den höchsten Titer von 1:128 erhielten wir bei einer Patientin, die seit 15 Jahren über Ausfluß klagt und die massenhaft Trichomonaden im Sekret hatte. Im Durchschnitt lagen die Titer nicht höher als 1:8 und 1:16.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Erkrankungsbild der 47 serologisch positiven Frauen geordnet nach der Titerhöhe.

6. Tabelle

Titer	Sympt. seit u. Alter	Tr. vag. früher	Kolpitis	Tr. vag. jetzt	Reinheitsgrad	Diagnose
1. 1:2	64J, Fluor seit Uterusamput. 1J	-	+	++	III	Tr. Kolp.
2. 1:4	35J, immer etwas Fluor vor Regel	vor 3 1/2J	-	-	III	-
3. 1:4	60J, seit 3 J. Fluor	-	+	-	IV	Kolp. sen.
4. 1:4	46J, Fluor seit wenigen Tagen	-	+	-	III	fleckige Kolp.
5. 1:4	51J, Pruritus seit 2 Mon.	-	+	+++	IV	Diabetes, Tr. Kolp.

Titer	Symptome seit u. Alter	Tr. vag. früher	Kolpi- tis	Tr. vag. jetzt	Reinheits- grad	Diag- nose
6. 1:4	27J, Fluor seit 1 3/4 Jahren	-	-	-	III	Fluor va- ginalis
7. 1:4	35J, Fluor seit 14 Tagen	-	+	++	II	Tr. Kolp.
8. 1:4	51J, Fluor seit Jahren	-	+	+++	III	Tr. Kolp.
9. 1:8	37J, Fluor seit Jahren	-	-	-	III	Fluor vag.
10. 1:8	23J, Fluor seit 1 Jahr	vor 4 Mon.	-	+++	IV	Trichomo- niasis
11. 1:8	37J, Fluor seit Jahren	vor 3 + 4 J	(+)	-	IV	Fluor vag.
12. 1:8	21J, Fluor vor 6 Wochen	-	-	-	III	Adnexitis
13. 1:8	27J, Fluor seit 2 Jahren	-	+	++	IV	Tr. Kolp.
14. 1:8	40J, Fluor seit 4 Wochen	-	+	+++	IV	Tr. Kolp.
15. 1:8	41J, Fluor seit 5 Monaten	vor 5 Mon.	-	-	III	Schmerzen i. Unterb.
16. 1:8	52J, Fluor seit Jahren	-	+	- (Zyst.)	III	
17. 1:8	45J, kein Fluor	-	(+)	-	IV	Diabetes, Descensus
18. 1:8	29J, Fluor seit Jahren	-	-	-	II	Ektopie, Adnexitis
19. 1:8	33J, Fluor seit 3 Jahren	3 J.	-	-	II	Erosio
20. 1:8	25J, Fluor seit 14 Tagen	-	(+)	++	IV	Gravidität m. III
21. 1:8	30J, Fluor seit 2 Jahren	-	-	-Zyst. kult. +	II	Trichomo- niasis
22. 1:8	21j, Fluor seit Monaten	-	(+)	++	III	Umwand- lungszone
23. 1:16	45J, Fluor seit Jahren	vor 3 J	(+)	+++	IV	Metrorrh- agie

Titer	Symptome seit u. Alter	Tr. Vag. früher	Kolpi- tis	Tr. vag. jetzt	Reinheits- grad	Diag- nose
24.1:16	25J, Fluor seit 1 Jahr	vor 2 Mon.	-	++	III	Tr. Kolp.
25.1:16	67J, Fluor seit Jahren n. Regel	-	-	-	II	Descen- sus
26.1:16	48J, Fluor seit 1 1/2 Jahren	vor 1 Mon.	(+)	-	III	Klimakt. Blutung.
27.1:16	41J, Fluor seit 1 Jahr, Prur.	-	(+)	++	IV	Tr. Kolp.
28.1:16	54J, Fluor seit Jahren	-	+	-	IV	Kol. sen.
29.1:16	55J, Fluor seit 6 Wochen	-	-	++	IV	Trichomo- niasis
30.1:16	25J, Fluor seit 7 Jahren	-	-	++	II	Trichomo- niasis
31.1:16	57J, kein Fluor	-	++	- Zysten?	III	Kolpitis senilis
32.1:16	30J, Fluor seit Jahren	-	-	-	II	Kinderw. Fluor v.
33.1:16	59J, kein Fluor	-	+	-	III	Kolp. sen.
34.1:16	44J, Fluor seit Jahren	vor 3 Mon.	-	- Zysten?	III	
35.1:16	24J, kein Fluor	-	-	-	II	Frühgrav.
36.1:16	46J, Fluor seit Jahren	vor 1 1/2 J	+	- Zysten?	IV	Descen- sus
37.1:16	25J, Fluor seit 1 1/2 Jahren	-	++	+++	IV	Tr. Kolp.
38.1:16	30J, Fluor seit Monaten	-	-	- Zysten?	III	Descens. Antefl. ut.
39.1:16	50J, Fluor und Pruritus seit 6J.	-	(+)	- Zysten?	II	Kolp. sen.
40.1:32	29J, Fluor seit Monaten	vor 3 Wo.	-	-	III	Grav. m. III
41.1:32	43J, Fluor seit 2 Mon.	-	-	-	III	Fluor vag.

Titer	Symptome seit u. Alter	Tr. Vag. früher	Kolpi- tis	Tr. vag. jetzt	Reinheits- grad	Diag- nose
42.1:32	49J, Fluor vor u. nach Regel	-	(+)	+	IV	Tr. Kolp.
43.1:32	53J, Fluor seit 1 Jahr, Prur.	-	+	++	III	Tr. Kolp.
44.1:32	40J, Fluor seit Jahren	-	+	- Zysten?	III	Kolp.
45.1:64	35J, Fluor seit 3 Mon. Prur.	vor 1 J.	+	-	II	Umwendl. zone
46.1:64	26J, Fluor seit Jahren	-	-	+	III	Tricho- moniasis
47.1:128	39J, Fluor seit 16 Jahren	-	(+)	+++	II	Tr. Kolp. Kinderw.

Aus der Tabelle geht unter anderem hervor, daß 29 der 47 serologisch positiven Patientinnen früher eine Trichomoniasis durchgemacht hatten oder noch positiv waren und weitere 6 Frauen im Vaginalsekret Rundzellen (Zysten?) hatten, die geißellosen Trichomonaden sehr ähnlich waren. Am Anfang der Untersuchungsreihe schenken wir diesen Formen wenig Beachtung bis uns auffiel, daß bei vielen Patientinnen mit solchen ziemlich struktur- und kernlosen, etwa leukozytengroßen Rundzellen die serologische Reaktion positiv war. Manchmal konnten wir sie auch massenhaft neben wenigen beweglichen und begeißelten Trichomonaden im vaginalen Sekret beobachten. Diese Befunde veranlaßten uns, von Patientinnen Kulturen zu beimpfen, die mikroskopisch sicher negativ auf bewegliche Trichomonaden waren, aber die beschriebenen Zellen aufwiesen. In einem Fall (21) konnten wir nach 8 Tagen Brutschrankaufenthalt begeißelte und bewegliche Trichomonaden unter dem Mikroskop beobachten, nachdem die übliche Kontrolle nach 3 Tagen und eine nach 5 Tagen noch negativ ausgefallen.

4 Patientinnen verhielten sich wie bereits erwähnt serologisch negativ, obwohl bei ihnen Trichomonaden im Vaginalsekret vorhanden waren und 3 von ihnen über Ausfluß seit mindestens einem halben Jahr klagten. Auch bei der 4. fand sich reichlich Vaginalsekret und eine Kolpitis, eine leichte Kolpitis auch noch bei 2 von den 3 andern. Ebenso verhielten sich 13 Patientinnen serologisch negativ, bei denen innerhalb des letzten Jahres, bei 7 innerhalb der letzten 2 Monate vor der serologischen Untersuchung Trichomonaden festgestellt und behandelt worden waren.

6. Titerkontrollen bei 9 behandelten Patientinnen.

Die Behandlung von 13 Patientinnen mit einer Trichomoniasis wurde mit dem neuen Bayerpräparat Clont oral mit 10 Tabletten zu 250 mg durchgeführt. Die Patientinnen mußten an 5 Tagen je eine Tablette morgens und abends einnehmen. Vor Behandlungsbeginn und 4 und 8 Wochen danach wurde das Vaginalsekret mikroskopisch, bei den Kontrollen wenn fragliche Formen auch kulturell auf *Trichomonas vaginalis* untersucht und die serologische Reaktion geprüft. Um eine Reinfektion durch den Partner auszuschließen, wurde er gleichzeitig angewiesen, die Tabletten zu nehmen. Zur 1. Kontrolle kamen noch 9 Patientinnen, leider kamen nur 3 Patientinnen zur 2. Kontrolle nach 8 Wochen, die andern waren schon bei der 1. Kontrolle beschwerdefrei geworden und mieden eine unnötige Untersuchung.

Im Folgenden sind die wichtigsten Daten der behandelten Fälle im einzelnen aufgeführt:

- 1.) 23 Jahre, reichlich gelblicher Fluor seit 14 Monaten, keine
Kolpitis, Reinheitsgrad IV Titer 1:8
28 Tage nach Behandlungsbeginn: kaum Fluor, Reinheits-
grad III, *Trichomonas vaginalis* neg. Titer 1:8
59 Tage nach Behandlungsbeginn: kein Fluor, Reinheits-
grad II, Tr. vag. neg., Zysten? Titer 1:8
- 2.) 45 Jahre, rahmig weißlichgrauer Fluor seit Jahren,
Kolpitis, Reinheitsgrad IV Titer 1:16
59 Tage nach Behandlungsbeginn: wenig blutiger Fluor, keine
Kolp., Reinheitsgrad III, *Trichomonas vag. neg.* Titer 1:8
- 3.) 20 Jahre, dünner weißlichgrauer Fluor seit Jahren,
Kolpitis, Reinheitsgrad IV, Titer -
26 Tage nach Behandlungsbeginn: kein Fluor, keine
Kolpitis, Reinheitsgr. II, Tr. vag. neg. Titer -
- 4.) 27 Jahre, schaumig rahmiger Fluor seit 2 Jahren,
Kolpitis, Reinheitsgrad IV Titer 1:8
32 Tage nach Behandlungsbeginn: keine Änderung der
Befunde, Pat. nahm 1 Tabl./Tag, Titer 1:8
- 5.) 25 Jahre, rahmiger Fluor seit 1 Jahr, Kolpitis,
Reinheitsgrad III, Titer 1:16
32 Tage nach Behandlungsbeginn: Fluor gebessert, kein
Abstrich da zur Zeit Menses, Titer 1:16

- 6.) 39 Jahre, rahmiger Fluor seit 16 Jahren, leichte
 Kolpitis, Reinheitsgrad II Titer 1:128
 28 Tage nach Behandlungsbeginn: Fluor sehr gebessert,
 keine Kolp., Reinheitsgr. II, Trichomonas
 vaginalis negativ, Titer 1:16
- 7.) 41 Jahre, weißl. schleimiger Fluor seit Jahren, Pruritus,
 klimakt. Blutungen, Kolpitis Reinheitsgr. IV Titer 1:16
 27 Tage nach Behandlung beginn: wenig schleimiger
 Fluor, keine Kolp., Reinheitsgr. II,
 Trichomonas vaginalis negativ, Titer 1:2
 56 Tage nach Behandlungsbeginn: wenig schleimiger
 Fluor, Reinheitsgrad III, Pruritus Titer -
- 8.) 55 Jahre, weißl. schleim. Fluor seit 6 Wochen,
 Kolpitis, Reinheitsgrad IV, Titer 1:16
 28 Tage nach Behandlungsbeginn: wenig Fluor, leichte
 Kolpitis, Epithelien + Zysten? Titer 1:32
 52 Tage nach Behandlungsbeginn: kein Fluor keine
 Kolpitis, Reinheitsgrad III, + Zysten? Titer 1:32
- 9.) 25 Jahre, gelblich weißl. Fluor seit 7 Jahren,
 keine Kolpitis, Reinheitsgrad II, Titer 1:16
 29 Tage nach Behandlungsbeginn: kein Fluor, Rein-
 heitsgrad I, Trichom. vag. neg. Titer 1:8

Bei Durchsicht der einzelnen Fälle beobachteten wir bei 4 Patientinnen nach Heilung einen Titerabfall, einmal bleibt eine Präzipitationsreaktion bei der 2. Kontrolle sogar aus. In 3 Fällen blieb der Titer unverändert. Bei Fall 8.) kam es sogar zu einem Titeranstieg, allerdings fanden sich bei der 2. Kontrolle Rundzellen und eine Kultur, die leider versäumt wurde, hätte vielleicht ein positives Resultat gebracht. Ebenso war es bei Fall 1.), wo die Kultur nach 3 Tagen negativ blieb und nicht länger beobachtet wurde. Bei einer Patientin war die serologische Reaktion schon vor der Behandlung negativ und blieb es auch.

7. Untersuchungen auf Candida albicans-Befall bei 36 Patientinnen mit Trichomoniasis.

Bei 36 stationären Patientinnen der Universitätsfrauenklinik konnten mikroskopisch im Vaginalabstrich Trichomonaden festgestellt werden. Bei

14 konnten durch systematische Beimpfung einer Reisagarplatte *Candida albicans* nachgewiesen werden.

8. Untersuchungen auf *Candida albicans* vor und nach Clontbehandlung.

Alle 36 Patientinnen, die unter Punkt 7 aufgeführt sind, wurden einer vaginalen Clontbehandlung unterzogen, um den Einfluß dieses Mittels auf das Candidawachstum zu prüfen. Die dazu nötige 2. Kontrolle konnte nur bei 19 Patientinnen, von denen 8 auch eine *Candida albicans*-Infektion hatten, durchgeführt werden, da die anderen schon früher entlassen oder inzwischen auf andere Stationen verlegt waren.

Je 2 Reisagarplatten wurden direkt vor Behandlungsbeginn und danach beimpft. Die Behandlung wurde ausschließlich mit 6 Clont-Vaginaltabletten zu 0.1 g an 6 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Die mikroskopische Kontrolle auf *Trichomonas vaginalis* war bei der 2. Beimpfung immer negativ.

Die Ergebnisse des Candidabefalls vor und nach vaginaler Clontbehandlung wegen Trichomoniasis sind in der Tabelle 7 zusammengefaßt.

7. Tabelle

Nr.	Kultur vor 1. Behandlg.	Kontrollen in den Tagen nach 1. Behandlungstag										
		6	8	10	12	14	16	18	20	24	32	53
1	+							-			-	-
2	-			-								
3	-								-			
4	-	-										
5	-									-		
6	Schimmelpilz	+										
7	+	+										
8	+	-										
9	-			-								
10	+	-										
11	+	+										
12	-		-									
13	+						-					
14	+		-									

Nr.	Kultur vor 1. Behandlg.	Kontrollen in Tagen nach 1. Behandlungstag										
		6	8	10	12	14	16	18	20	24	32	53
15	-		-									
16	-		-									
17	+				-							
18	-		-				-					
19	+				-							

Bei der Kultur vom Abstrich der Patientin Nr. 6 kam es zu einer Verunreinigung durch einen Schimmelpilz, so daß ein eindeutiger Befund auf *Candida albicans* nicht mehr erhoben werden konnte. Wenn man trotzdem diesen Befund positiv im Sinne einer Candidiasis wertet, dann sind von 9 anfangs positiven Patientinnen 3 positiv geblieben und 6 negativ geworden. Von 10 anfangs negativen Patientinnen sind alle negative geblieben.

V. DISKUSSION

1. Zur Frage der Aszension und diaplazentaren Übertragung.

Nach den vorliegenden Untersuchungen können wir die Befunde vieler Autoren von Trichomonadenbefall des Zervikalsekrets bestätigen. Selbst nach gründlicher Desinfektion von Vagina und Portiooberfläche, wie sie für eine Totalexstirpation nötig ist, konnten wir noch in 3 Fällen *Trichomonas vaginalis* im Zervikalschleim nachweisen. Damit scheint aber dem weiteren Vordringen des Flagellaten in die oberen Genitalwege bei normaler Zervikalsekretion eine Grenze gesetzt, denn es gelang uns nicht, den Erreger in den 3 erwähnten Präparaten kurz oberhalb im Zervikalkanal oder im Uteruscavum nachzuweisen. Wahrscheinlich besiedelt der Parasit nur die unteren, schon bakteriell zersetzten Abschnitte des Zervikalkanalpfropfes, der eine Aszension durch seine alkalische Reaktion, vielleicht auch durch andere noch ungeklärte Eigenschaften verhindert. Wird dieser Abwehrmechanismus aber gestört, zum Beispiel während der Menstruation, durch eine Geburt oder Fehlgeburt, durch eine Abrasio oder wie in unserem Falle durch ein Portiokarzinom, so ist eine Aszension des beweglichen Flagellaten möglich und wie bereits erwähnt, in einzelnen Fällen nachge-

wiesen.

Ein Befall der Tube konnten wir bei unseren Untersuchungen nicht nachweisen, obwohl in vereinzelten Veröffentlichungen darüber berichtet wurde.

Wenden wir uns nun der Frage zu, ob die Lebensbedingungen für *Trichomonas vaginalis* im Uteruscavum und Tubenlumen vorhanden sind. Ein Nachteil ist zweifellos das alkalische Milieu, in dem *Trichomonas vaginalis* aber auch noch existieren kann. Der Glykogengehalt von Uterus- und Tubenschleimhaut wechselt bekanntlich im Laufe des ovariellen Zyklus, so daß *Trichomonas vaginalis* bei einer Aszension während der Menstruation auf ungünstige Nahrungsverhältnisse trifft. Begünstigend wirkt eine bakt. Begleitinfektion, da der pH-Wert verschoben wird und durch die entzündlich exudativen Vorgänge Serum frei wird und durch bessere Lebensbedingungen gegeben sind. Nach den Untersuchungen KEUTEL's (29) ist das Vorkommen einer resistenteren Dauerform gesichert, in die sich *Trichomonas vaginalis* bei ungünstigen Lebensbedingungen verwandelt.

In der Kultur oder bei besserem Nahrungs- und Lebensmilieu geht die Zyste wieder in die Geißelform über. Über die Zeit der Bebrütung einer reinen Zystenkultur bis zum Auftreten begeißelter Formen liegen für *Trichomonas vaginalis* noch keine genauen Angaben vor. Wir konnten in dem einen Fall, über den wir berichteten, erst nach 8 Tagen Brutschrankaufenthalt eine eindeutig positive Kultur erhalten. Diese Beobachtungen machten wir erst nach Abschluß unserer kulturellen Untersuchungen der Operationspräparate. Ein Vorkommen von Dauerformen im Uteruscavum und Tube wäre uns demnach bei einem Brutschrankaufenthalt von 2 - 4 Tagen entgangen. Bei Ermittlungen über die Häufigkeit einer Aszension im weiblichen Genitale sollte bei entsprechend ausgesuchtem Untersuchungsmaterial sorgfältig nach Dauerformen gesucht werden und bei kulturellem Nachweisverfahren frühestens nach 8 Tagen ein negatives Ergebnis gewertet werden.

Nach Feststellung von *Trichomonas vaginalis* im Uteruscavum erhebt sich sofort die Frage, ob eine Infektion der Plazenta und eine diaplazentare Übertragung auf den Föten möglich ist. Nach den Untersuchungsergebnissen ist eine Infektion der Plazenta so gut wie ausgeschlossen.

Um die Möglichkeit auszuschließen, daß *Trichomonas vaginalis* Frühaborte verursacht, müßte entsprechendes Material untersucht werden. Der Flagellat ist nach den bisherigen Erfahrungen auch nicht in der Lage, eine intakte Epithelschicht anzugreifen und zu durchbohren. Auch der Mißerfolg, *Trichomonaden* im Blut nachzuweisen, spricht gegen die Möglichkeit einer

2. Die Brauchbarkeit der Präzipitationsmethode.

Übereinstimmend mit den serologischen Untersuchungen anderer Autoren fanden wir nicht bei allen Frauen mit einer Trichomoniasis eine positive Präzipitationsreaktion und umgekehrt haben nicht alle serologisch positiven Frauen *Trichomonas vaginalis*. Im Gegensatz zu anderen Autoren, konnten wir eine Beziehung zwischen Präzipitationsreaktion und Trichomoniasis mit oder ohne Kolpitis nicht feststellen. Wir fanden bei 114 Frauen in 21% *Trichomonas vaginalis*, 42,1% waren serologisch positiv. Für diese Diskrepanz sind mehrere Erklärungen möglich.

- a.) Trotz einer Trichomoniasis kommt es nicht zur Resorption von Antigenen, und eine Antikörperbildung bleibt aus.
- b.) Die Infektion besteht erst seit ganz kurzer Zeit, und es ist noch nicht zur Antikörperbildung gekommen. Wenn man sich nach den Angaben über die Fluordauer richtet und dieses Symptom der Infektionsdauer gleichsetzt, so findet sich bei den serologisch positiven Frauen mit Trichomonaden eine Zeitspanne von 14 Tagen bis mehrere Jahre, das heißt, daß in nur 14 Tagen oder noch schneller eine Antikörperbildung stattfinden kann. Auf diese Weise läßt sich aber kein exaktes Ergebnis gewinnen. Ein eindeutiges Resultat ließe sich nur durch experimentelle Infektion negativer Frauen erzielen.
- c.) Die serologisch positive Reaktion stammt von früher durchgemachten Infektionen. Im Allgemeinen hält bei Protozoen die Immunität nicht sehr lange an, und die Antikörper verschwinden in wenigen Wochen bis Monaten, wenn die Parasiten vernichtet sind. Wie bereits erwähnt, ermittelte RIEDMÜLLER (48) für *Trichomonas foetus* ein negativwerden der Komplementbindungsreaktion bei 2 erkrankten Kühen in 4 und 12 Wochen. Bei 8 serologisch positiven Frauen mit Trichomoniasis, die mit Clont behandelt wurden, konnte im Verlauf von 8 Wochen 3 mal ein Absinken des Titers beobachtet werden, 1 mal blieb bei der 2. Kontrolle sogar die Präzipitationsreaktion aus.
- d.) Eine Infektion mit *Trichomonas buccalis* oder *intestinalis* führt zur Bildung gruppenspezifischer Antikörper, die eine positive Reaktion bewirken können (TOKURA 58). Das Vorkommen dieser Trichomo-

nadeninfektion ist im Vergleich zur Trichomoniasis selten und nach Literaturangaben in weniger als 1 % zu erwarten.

- e.) Bei alleinigem Befall von Urethra, Blase, Nierenbecken, Skene'schen Gängen, Paraurethraldrüsen, Cervix, Uterus oder Tuben kann die Infektion übersehen werden. Ebenso kann bei spärlichem Vorkommen oder schwer nachweisbaren Formen (Zysten) der Nachweis misslingen. Hier hätte die serologische Reaktion diagnostischen Wert. Da die Präzipitationsmethode bei vorhandenem Antigen sehr einfach durchzuführen ist, wäre sie als serologisch-diagnostische Nachweismethode die Methode der Wahl. Das wässrige Antigen ist im Kühlschrank mehrere Monate haltbar. Es wäre interessant, die bisher bekannten serologischen Nachweismethoden bei sorgfältiger kultureller Ermittlung eines Trichomonadenbefalles miteinander zu vergleichen und auf ihren diagnostischen Wert zu prüfen.

Offenbar haben die Serumantikörper wenig Einfluß auf die Trichomonadeninfektion, da die serologisch positiven und negativen Frauen mit Trichomoniasis sich in ihren klinischen Symptomen nicht unterscheiden. Doch bei der geringen Anzahl der Fälle läßt sich hierüber nichts Endgültiges sagen und ist auch nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen.

3. Einfluß der Clontbehandlung auf das Candida-Wachstum.

Clont selbst zeigt, wie in den Literaturangaben bereits erwähnt, keinen Einfluß auf das Candida-Wachstum in vitro. Da von den 9 Trichomoniasispatientinnen mit Candidabefall bei 6 unter der Clontbehandlung auch der Candidabefall verschwand, scheint ein wachstumshemmender Effekt vorzuliegen. Diese Wirkung geht aber offenbar nicht von Clont selbst aus, da es sich in vitro indifferent verhält und vom Körper unverändert wieder ausgeschieden wird, sondern hängt eher mit dem Verschwinden der Trichomonaden zusammen.

Auf den Zusammenhang zwischen Trichomoniasis und Candidabefall haben auch andere Autoren hingewiesen. Nach Untersuchungen von LANG, FRITZ und MENDUKE (38) kommt die Trichomoniasis bei gleichzeitigem Candidabefall ebenso häufig vor, wie die Candidiasis bei gleichzeitigem Trichomonadenbefall. Dagegen fand KOSTIC (32, 33) bei 42 - 48% von Frauen mit Trichomoniasis *Candida albicans*, hingegen nur bei 4 Frauen *Trichomonas vaginalis* von 227 Moniliafällen. Bei Frauen, die nicht auf Trichomonaden

untersucht worden waren (also bei nicht ausgewähltem Untersuchungsmaterial) fand sich nur in 22 - 25% ein Candidabefall. (KOSTIC, 33, CONDEMINAS, 13). Bei in vivo und in vitro-Untersuchungen durch CAZZOLA und CANDIANI (10,11) ergab sich bei gleichzeitigem Befall mit *Trichomonas vaginalis* und *Candida albicans* sowie *stelloidea* eine Parallelität, bei *Candida tropicalis* ein Überwiegen des Pilzwachstums. Hingegen überwog das Trichomonadenwachstum bei gleichzeitig vorkommender *Monilia torulopsis*.

Der Zusammenhang zwischen Trichomoniasis und Candidiasis ist also weiterhin fraglich und unklar. Es wäre möglich, daß zwischen beiden ein Kommensalismus besteht. Unsere Beobachtungen ließen sich sodann dadurch erklären, daß durch das Verschwinden der Trichomonaden die Zusammensetzung des Vaginalinhaltes geändert und für das Candidawachstum ungünstig wird.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einleitenden Erläuterungen über geschichtliche Daten, Systematik und Morphologie von *Trichomonas vaginalis* und Darstellung der Bedeutung der Trichomonadeninfektion ergibt sich die Fragestellung, die sich in 3 Untersuchungsthemata gliedert.

- I. Gibt es *Trichomonas vaginalis* in Uteruscavum, Tube und Plazenta?
- II. Ist die Trichomoniasis mit der Präzipitationsmethode nachweisbar?
- III. Beeinflußt die moderne Clontherapie der Trichomoniasis das Soorwachstum?

1. Die kulturellen Untersuchungen von 101 gynäkologischen Operationspräparaten und 129 Plazenten ergaben;

- a.) *Trichomonas vaginalis* konnte in 83 Kulturen von Zervikalschleim 3 mal festgestellt werden. In ebenfalls 83 Kulturen von Material aus dem Zervikalkanal fanden sich keine Trichomonaden.
- b.) Bei 87 Kulturen mit Schleimhaut aus dem Uteruscavum war 1 positiv, im Zervixschleim fanden sich bei diesem Präparat keine Trichomonaden. Die Portio war durch ein Karzinom weitgehend zer-

stört.

- c.) In 96 Kulturen von Tubenmaterial fanden sich 1 mal Trichomonaden, die aber wahrscheinlich durch eine Verunreinigung mit dem reichlichen Zervikalsekret, das massenhaft Trichomonaden enthielt, hineingekommen waren.
 - d.) Von Kulturen von 129 Plazenten war 1 positiv, wo aber ebenfalls eine Verunreinigung wahrscheinlich war.
2. Zur Klärung der Frage, ob bei der Trichomonadeninfektion Antikörper gebildet werden, wird Serum von Frauen mit einer Trichomoniasis auf lebende Trichomonaden einwirken lassen.
- a.) Das Verhalten von lebenden Trichomonaden bei Zusatz von Serum trichomonadenpositiver Frauen und eines mit Trichomonaden behandelten Kaninchens ergab bei mikroskopischer Beobachtung einen deutlichen Unterschied zum Kontrollversuch mit normalem Serum. Es hemmte die Beweglichkeit der Trichomonaden, so daß keine Verklumpung wie bei normalem Serum auftrat. Erst bei Verdünnung des positiven Serums blieb die Beweglichkeit erhalten, und es kam zu stärkerer Verklumpung.
 - b.) Das Wachstum von *Trichomonas vaginalis* in einer Kultur mit Serum einer trichomonadenpositiven Frau war deutlich herabgesetzt gegenüber der normalen Kontrollkultur.
3. Die Präzipitationsreaktion und das Agardiffusionsverfahren werden erstmalig mit dem Serum eines immunisierten Kaninchens durchgeführt. Die Reaktionen fielen positiv aus im Gegensatz zu der Kontrollreaktion mit Serum normaler Tiere. 56 Tage nach der letzten Injektion mit Trichomonaden zur Immunisierung des Kaninchens wurden die beiden Reaktionen wieder negativ.
4. Die Präzipitationsreaktion wird bei 114 Patientinnen mit Fluor durchgeführt und gleichzeitig ein Nativpräparat mikroskopisch auf *Trichomonas vaginalis* untersucht. 42,1% waren serologisch positiv, 21% hatten *Trichomonas vaginalis*. Von den 47 serologisch positiven Patientinnen hatten nachweisbar 61,7% früher eine Trichomoniasis durchgemacht oder waren noch trichomonadenpositiv.
5. Bei serologisch positiven Patientinnen wurden mikroskopisch im Vaginal-

sekret Rundzellen beobachtet, die den Verdacht auf Zysten, Dauerformen von Trichomonaden, erweckten. In einem Fall brachte eine Kultur von einem solchen Vaginalsekret nach 8 Tagen ein positives Ergebnis mit beweglichen und begeißelten Trichomonaden.

6. Die Titerhöhe lag im Durchschnitt zwischen 1:8 und 1:16, der höchste Titer betrug 1:128. Bei Behandlung von 8 serologisch positiven Patientinnen mit Trichomonaden wurde in 4 Fällen ein Titerabfall, bei 1 Patientin ein Titeranstieg und 3 mal keine Veränderung des Titers beobachtet. Bei den 4 Fällen mit Titerabfall wurde in einem Fall die Präzipitationsreaktion 2 Monate nach der Behandlung sogar negativ.
7. Eine Kultur auf *Candida albicans* ergab bei 36 Patientinnen mit Trichomoniasis 14 mal ein positives Resultat. Nach vaginaler Clontbehandlung wurden von 9 anfangs auf *Candida albicans* positiven Patientinnen 6 negativ, 3 blieben positiv. 10 Patientinnen hatten keine *Candida albicans* und wurden auch unter der Behandlung nicht positiv. *Trichomonas vaginalis* konnte nach der Behandlung der 19 Patientinnen nicht mehr nachgewiesen werden.

Auf Grund der Ergebnisse ist eine Aszension von *Trichomonas vaginalis* vor allem bei Störung des Zervixschlusses wahrscheinlich, besonders unter Berücksichtigung von Trichomonadendauerformen. Eine diaplazentare Übertragung ist unwahrscheinlich, ein endgültiger Beweis müßte durch Untersuchungen von Frühaborten erbracht werden.

Die Diskrepanz zwischen der Zahl der serologisch positiven und trichomonadenpositiven Patientinnen könnte folgende Ursache haben:

- a.) trotz Infektion keine Antigenresorption
- b.) in den ersten Infektionstagen sind noch keine Antikörper vorhanden
- c.) die Antikörper stammen von früherem Infekt
- d.) Kreuzreaktion durch *Trichomonas buccalis* oder intestinalis
- e.) die Infektion der oberen Uro-Genitalwege ist mit den bisher bekannten Nachweismethoden wie Kultur, Nativpräparat und Färbmethoden nicht erfaßbar, so daß die serologische Reaktion diagnostischen Wert bekommt.

Der hemmende Einfluß einer Clontbehandlung auf das *Candida*-Wachstum wird mit der Beseitigung der Trichomonaden in Zusammenhang gebracht, da Clont selbst *in vitro* keinen Wachstumshemmenden Effekt auf *Candida albicans* zeigt.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADLER S. und The Lancet, 21. Juni, 867-868 (1947)
SADOWSKY A.
2. BAUER H. Dermat. Wschr. 130, 1199-1212 (1954)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 55, 305 (1955)
3. BAUER H. Med. Welt, 41, 2162-2166 (1960)
4. BAUER H. Zentralbl. f. Gyn., 82, 1625-1631 (1960)
5. BAUER H. Med. Klinik, 24, 1051 (1961)
6. BEDOYA J. M. Clin. y Laborat. 63, 1 - 4 (1957)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 62, 36 (1957)
7. BEDOYA J. M. Acta ginecol. (Madrid) 7, 583-590 (1956)
8. BERIC B. Obstet. Ginec. lat. -amer. 16, 168-171 (1958)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 68, 38 (1959)
9. BREHM H., Arch. Gyn. 195, 79-83 (1960)
LAMINA J. und
MANAKAS K.
10. CAZZOLA D. und Atti Soc. Reg. Obstétr. e Ginecol (Minerva ginecol
CANDIANI G. B. Torina 4, Nr. 18) 1, 151 (1952)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 49, 270 (1953)
11. CAZZOLA D. und Riv. Obstétr. (Firenze) 7, 241-250 (1952)
CANDIANI G. G. Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 49, 270 (1953)
12. CHAPPAZ G., Gynéc. et Obstétr. 54, 87-113 (1955)
CHATELLIER, Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 57, 56 (1955/56)
BAZELAIRE et GRUET
13. CONDEMINAS E. Rev. espan. Obstétr. 11, 148-160 (1952)
y SERRA-MARQUES J. Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 47, 326 (1952/53)
14. COSAR C. et Ann. Inst. Pasteur 96, 238 (1959)
JULOU
15. DENES Z. und Magy. Nőorv. Lap. 22, 348-358 (1959)
LASZLO E. Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 71, 34 (1960)
16. DONNE A. Compt. rend. Acad. d. sc. 3, 385-386 (1836)
17. DUREL M. P. Rev. Pract. 9, 2343 (1959)
18. DUREL M. P., SI- C. r. Soc. franc. Gynécol. 29, 36-45 (1959)
BOULET A. et
BOREL
19. EHRENBEG C. G. "Die Infusionstherapie..." L. Voss, (1838)
zit. nach TRUSSELL, (Nr. 62) Seite 4
20. McEWEN D. C. J. Obstét. Gynaec. Brit. Emp. 66, 482-484 (1959)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 70, 42 (1960)
21. FORTIER L. Gynaecologia (Basel) 149, Suppl., 158-164 (1960)

22. HEGNER R.W. Amer.J. Hyg. 5, 302-308 (1925)
zit. nach TRUSSELL, (Nr. 62) Seite 12
23. HOEHNE O. Zentralbl. f. Gynäk. 40, 4 (1916)
zit. nach TRUSSELL, (Nr. 62) Seite 5
24. HOLZ J. Zeitschr. f. Gebh. u. Gyn. 136, 210-215 (1952)
25. JIRA J. Zbl. f. Bakt. etc. I. Orig. 172, 310-329 (1958)
zit. nach BAUER, Med. Welt, 41, 2162 (1960)
26. JIROVEC P. und Act. Trop. V (1948)
PETER R.
27. KEAN B.H. Amer.J. Obstétr. a. Gyn. 70, Nr. 2, 397-402 (1955)
28. KELLY D.R., SCHU -J. of Immunol. 73, 40-43 (1954)
MACHER A. and
SCHNITZER R.J.
29. KEUTEL J.H. Z. Urol. 48, 492-499 (1955)
30. KEUTEL J.H. und Med. Welt, 41, 2171-2173 (1960)
ROTHE A.
31. KORTE W. Arch. Gynäk. 189, 407-410 (1957)
32. KOSTIC P. Srpski Arch. celok. Lekarsk. 83, 19-28 u. engl.
Zusammenfass. 29 (1954)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 56, 170 (1955)
33. KOSTIC P. Arch. Gynäk. 189, 410-412 (1957)
34. KOSTIC P. Arch. Gynäk. 193, 322-328 (1959)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 70, 245 (1960)
35. KOSTIC P. Gyneacologia (Basel) 149, Suppl. 70-75 (1960)
36. KUCHARCZYK W., Wiad. Parazyt. 6, 205-207 (1960)
PRZESMYCKI J. und Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 73, 274-275 (1961)
ZAWADZKI J.
37. KUPFERBERG A. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 45, 220-221 (1940)
zit. nach TRUSSELL, (Nr. 62) Seite 8
38. LANG W.R., FRITZ Gynaecologia 149, Suppl. 55-62 (1960)
M.A. und MENDUKE H.
39. LYNCH J. A. M. A. 79, 1130-1133 (1922), zit. n. TRUSSELL,
(Nr. 62) Seite 6
40. MOFFET M. and Brit. Med. J. 24, Sept., 910-911 (1960)
McGILL M.I.
41. MORGAN B.B. J. of Parasit., 32, Abstracts 7 (1946)
42. OUCHTERLONY Ö. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 25, 186-191 (1948)
43. PALAZZETTI P. Minerva ginec. (Torino) 11, 421-424 (1959)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 70, 43 (1960)
44. PATTYSON R. N. Y. State J. of med. 1, 41-51 (1937)

45. PIEKARSKI G., Z.f. Tropenmedizin 8 356-367 (1957)
SAATHOFF M. und
KORTE W.
46. POWELL W.N. Am.J. Hyg. 24, 145-169 (1936)
zit. nach TRUSSELL, (Nr.62)Seite 22
47. PRAY E.G. J. of Parasitol. 38, 398-408 (1952)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 48, 302 (1953)
48. PRAETORIUS M. Med. Klinik 24, 1049-1050 (1961)
49. PREISLER O. Deut. Med. Wschr. 50, 2185-2192 (1960)
50. REES E. Brit. Medical J., 24. Sept., 906-909 (1960)
51. RIBALKA O.L. Pediatr., Akus. i. Ginek. 4, 49-52 (1957)
Ref. i. Ber. Gynäk. u. Gebh. 63, 326 (1957/58)
52. RIEDMÜLLER L. Schweiz. Arch. f. Tierhk., Bd. 74, H 7, 343-351
(1932)
53. RODECURT M. Ztschr. f. ärztl. Fortbildg. 34, 654 (1937)
54. RODECURT M. Zbl. Gynäk. 74, 1056-1062 (1952)
55. SCHNITZER R.J. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 82, 404-406 (1953)
and KELLY D. R.
56. SCHOOP G. Deut. tierärztl. Wschr. 51, 52, 639-642 (1940)
57. SCHOOP G. und Monatsh. f. Tierhk. 12, H 1, 11-26 (1960)
WACHENDÖRFER G.
58. STEIN I. and Am.J. Obst. a. Gynec. 25, 819-825 (1933)
COPE E.
zit. nach TRUSSELL, (Nr. 62) Seite 7
59. TOKURA N. Igaku Kenkyu Fukuoka, Japan 9, 1-13 (1935)
Zbl. f. Bakt. u. Parasitenk. u. Infektionskrankh.,
Referate, 121, 149 (1936)
60. TRUSSELL R.E. and AmJ. Obst. a. Cynec. 44, 292-295 (1942)
WILSON E.M.
61. TRUSSELL R.E. J. Of. Parasit. 32, 563-569 (1946)
62. TRUSSELL R.E. Trichomonas vaginalis and Trichomoniasis 1947
C. C. Thomas-Publisher, Springfield-Illinois
63. UHLENHUTH P. KOLLE W., KRAUS R., UHLENHUTH P.
G. Fischer, Jena, 1143 (1929) und
Urban u. Schwarzenberg, Berlin und Wien
64. WAGNER O. und Zbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskr. 138,
HEES E. H 5/6, 273-290 (1937)
65. WATT L. and Brit. Medical J., 24. Sept., 902-905 (1960)
JENNISON R.F.
66. WENDLBERGER J. Arch. f. Dermat. u. Syph. 174, 583-590 (1936)
67. WOODALL P.S. Obst. a. Gynec. 6, 283-284 (1955)
WALDROP E.G. and
WINKLER C.H.

Ehrenwörtliche Erklärung.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Zur Frage der Trichomonas vaginalis-Infektion" in der Universitäts-Frauenklinik unter Leitung von Privatdozent Dr. Brehm mit Unterstützung durch Herrn Dr. Lamina ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 16. 2. 1963

Eva Illert

Herrn Priv. Doz. Dr. H. Brehm danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, bei der er mir stets mit Rat und lebhaftem Interesse entgegenkam. Die vorliegende Arbeit wurde ermöglicht, da mir die Universitätsfrauenklinik in Frankfurt unter dem Komm. Direktor Prof. Dr. A. Schwenzer das benötigte Untersuchungsmaterial in dankenswerter Weise zur Verfügung stellte. Die kulturellen und serologischen Untersuchungen wurden im Institut für Zoonosenforschung in Frankfurt durchgeführt. Dem Direktor des Institutes Herrn Prof. Dr. G. Schoop und seinen Assistenten, vor allem Herrn Dr. J. Lamina, danke ich ganz besonders für ihre hilfsbereite Unterstützung.

VIII. LEBENSLAUF

Am 4. August 1936 wurde ich als Tochter des praktischen Arztes Dr. med. Ernst Illert und seiner Ehefrau Paula, geborene Dannenberger, in Goddelau geboren. Dort besuchte ich von 1943 bis 1947 die Volksschule. Anschließend war ich neuneinhalb Jahre Schülerin der Eleonorenschule, Realgymnasium für Mädchen, in Darmstadt. Am 28. Februar 1957 legte ich die Reifeprüfung ab. Vom Sommersemester 1957 bis zum Sommersemester 1959 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Frankfurt am Main und bestand am 28. Juli 1959 in Frankfurt das Physikum. Im Wintersemester 1959/60 war ich an der Universität zu Köln und im Sommersemester 1960 an der Philipps-Universität Marburg immatrikuliert. Zum Wintersemester 1960/61 kehrte ich an die Universität Frankfurt am Main zurück, wo ich nach dem 11. Semester im Winter 1962/63 das Medizinstudium mit dem Staatsexamen abzuschließen beabsichtige.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer :

Prof. Dr. Starck	Prof. Dr. Bolt	Prof. Dr. Thiel
Prof. Dr. Ortmann	Prof. Dr. Bock	Priv. -Doz. Dr. Otto
Prof. Dr. Frick	Prof. Dr. Schölmerich	Priv. -Doz. Dr. Lieb
Priv. -Doz. Dr. Schneider	Prof. Dr. Gross	Prof. Dr. Mittermaier
Priv. -Doz. Dr. Kummer	Priv. -Doz. Dr. Hartmann	Prof. Dr. Landes
Prof. Dr. Kramp	Priv. -Doz. Dr. Hamm	Prof. Dr. Herrmann
Prof. Dr. Halbsguth	Priv. -Doz. Dr. Lang	Prof. Dr. Zutt
Prof. Dr. Giersberg	Prof. Dr. Hoff	Prof. Dr. Frowein
Prof. Dr. Royen	Prof. Dr. Gebauer	Priv. -Doz. Dr. Kulenkampff
Prof. Dr. Wieland	Priv. -Doz. Dr. Christ	Priv. -Doz. Dr. Degkwitz
Prof. Dr. Ried	Prof. Dr. Frey	Prof. Dr. Luff
Prof. Dr. Czerny	Prof. Dr. Altmann	Prof. Dr. Grüner
Prof. Dr. Müser	Prof. Dr. Radenbach	Prof. Dr. Graff
Prof. Dr. Dänzer	Prof. Dr. Jürgens	Prof. Dr. Rajewsky
Prof. Dr. Artelt	Prof. Dr. Martin	Prof. Dr. Hellriegel
Prof. Dr. Jantz	Prof. Dr. Vaubel	Prof. Dr. Strnad
Prof. Dr. Wezler	Prof. Dr. Siede	Prof. Dr. v. Reckow
Priv. -Doz. Dr. Greven	Prof. Dr. Spielmann	Prof. Dr. Betke
Prof. Dr. Felix	Priv. -Doz. Dr. Trübestein	Priv. -Doz. Dr. Schmith
Prof. Dr. Röka	Prof. Dr. Hoffmann	Prof. Dr. Amelung
Prof. Dr. Zahn	Prof. Dr. Pfisterer	Priv. -Doz. Dr. Wiedemann
Priv. -Doz. Dr. Schröder	Prof. Dr. Loew	
Priv. -Doz. Dr. Hübner	Priv. -Doz. Dr. Herzog	
Prof. Dr. Heinlein	Prof. Dr. Schwaiger	
Prof. Dr. Prinz	Prof. Dr. Geißendörfer	
Prof. Dr. Kahlau	Prof. Dr. Ungeheuer	
Prof. Dr. Lapp	Priv. -Doz. Dr. Weber	
Prof. Dr. Sandritter	Prof. Dr. Güntz	
Prof. Dr. Rotter	Prof. Dr. Kaufmann	
Dr. Hübner	Prof. Dr. Huber	
Prof. Dr. Lentze	Priv. -Doz. Dr. Müller	
Prof. Dr. Siegert	Priv. -Doz. Dr. Würtele	
Prof. Dr. Herzberg	Priv. -Doz. Dr. Beckmann	
Prof. Dr. Schoop	Prof. Dr. Schwenzer	
Prof. Dr. Schmid	Prof. Dr. de Rudder	
Prof. Dr. Holtz	Prof. Dr. Weiße	
Priv. -Doz. Dr. Westermann	Prof. Dr. Ewerbeck	
Prof. Dr. Knipping	Priv. -Doz. Dr. Wilhelm	

